



Derleme Makalesi / Review Article

Antimikrobiyal Peptitlerin Kanser Üzerindeki Etkisi

Effect of Antimicrobial Peptides on Cancer

Funda KOSOVA¹, Nurcan UMUR²

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Moleküler Biyoloji, Manisa, Türkiye

Öz

Katelisidin ve D vitamini arasındaki ilişki immün sistem ve kronik hastalıklar için son derece önemlidir ve bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Katelisidin ve elafinin bir serin proteaz olan insan nötrofil elastazı (HNE) ile bağlantısı vardır. Katelisidin, insan nötrofillerinden HNE ile salınır ve elafin tarafından inhibe edilir. Bununla birlikte, elafin ve elastaz arasındaki ilişkinin hücrelerde ne olduğu ve elafinin elastaz aracılı etkilerin inhibe edip edemeyeceği açık değildir. Bu derlemede, katelisidin kanser üzerindeki etki mekanizmalarını incelemeyi amaçladık. Aynı zamanda bu konuda çalışma yapmak isteyen araştırmacılar için kullanabilecekleri bir kaynak olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal Peptit, Katelisidin, D vitamini, Elafin, Kanser

Abstract

The relationship between cathelicidin and vitamin D is extremely important for the immune system and chronic diseases and is seen as a potential treatment method that can be used in the treatment of some diseases. Cathelicidin and elafin are linked to human neutrophil elastase, a serine protease. Cathelicidin is released from human neutrophils by HNE, and HNE is inhibited by elafin. However, it is unclear what the relationship between elafin and elastase is in cells and whether elafin can inhibit elastase-mediated effects. In this review, we aimed to examine the mechanisms of action of cathelicidin on cancer. At the same time, it will be a resource that researchers who want to work on this subject can use.

Key Words: Antimicrobial Peptide, Cathelicidin, Vitamin D, Elafin, Cancer


İletişim adresi/Address for Correspondence:

Funda Kosova  <https://orcid.org/0000-0001-8070-5067>

Adres: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya, Sağlık Kampüsü Yunusemre / Manisa

E-mail: fundakosova@gmail.com

Telefon: +90 5335573629

Nurcan Umur  <https://orcid.org/0000-0001-6593-8751>

Geliş Tarihi/Received:14 Aralık 2023. Kabul Tarihi/Accepted: 26 Aralık 2023. Çevrimiçi Yayın: Published Online: 31 Aralık 2023

GİRİŞ

Katolisidinler, çeşitli patojenik mikroorganizmalara yanıt olarak insanlar ve hayvanlar tarafından üretilen antimikrobiyal peptitlerdir (AMP). Human katyonik antimikrobiyal peptit-8 (hCAP-18) (18kDa) insanlarda eksprese edilen katolisidin protein ailesinin tek üyesidir. hCAP18/LL-37'nin bakteri, mantar, virüs ve parazitlere karşı antimikrobiyal aktiviteleri ile birincil savunma görevi gördükleri bilinmektedir¹. hCAP-18/LL-37, çeşitli epitel hücrelerinde ve doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinde (nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler, lenfositler ve mast hücreleri) yaygın olarak eksprese edilir ve granüller halinde depolanır. hCAP-18 (18kDa), proteinaz 3, kallikrein 5 ve kallikrein 7 gibi spesifik serin proteazlara maruz bırakılarak proteolitik işlem ile biyoaktif katolisidin LL-37 salınır^{2,3}. LL-37'nin hücre işlevlerine ek olarak hücre göçünün aktivasyonu, hücre proliferasyonu, apoptozun düzenlenmesi, hücre döngüsünü durdurma, anjiyogenez ve karsinogenez gibi çeşitli fonksiyonlarda da etkili olduğu yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Meme kanseri dokularında hCAP-18/LL-37 ekspresyon seviyeleri normal meme dokularından daha yüksektir. Meme kanseri hücrelerinde LL-37 hedefli reseptör ErbB2 amplifiye edilerek hücre göçünü, invazyonunu ve kötü prognozu indüklemeye yardımcı olur²⁻⁴. Katelisidinin ekspresyonu oldukça karmaşık bir mekanizma tarafından düzenleniyor gibi görünmektedir ve farklı hücre tipleri ve kaynakları arasında değişiklik gösterir. Son çalışmalar, katelisidin geninin promotör bölgesinde bir D vitamini tepki elemanı (VDRE) sekansının varlığını ortaya çıkararak, katelisidin ekspresyonunun ana düzenleyicisi olarak D vitamini reseptörü (VDR) aktivasyonunun olduğunu bildirmişlerdir. D vitamininin biyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃], insan CAMP'ın ekspresyonunu indükler. İnsanlarda ve primatlarda katelisidin ekspresyonunun D vitamini tarafından düzenlendiği bildirilmiştir^{5,6}. İnsan nötrofil elastaz (HNE), elastin ve fibronektin, tip IV kollajen ve proteoglikanlar gibi diğer hücre dışı matriks proteinlerini hidrolize eden geniş substrat spesifikliğine sahip bir serin proteazdır. Bir endojen serin

proteaz inhibitörü olan elafin, aşırı nötrofil elastaz (NE) aktivitesine karşı epitelin önemli bir bileşenidir. Elafinin *in-vivo* ve *in-vitro* olarak güçlü bir elastaz inhibitörü olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Mevcut kanıtlar, elafinin NE aktivitesini baskılamada ve inflamatuvar hastalığın patogenezi desteklemektedir. Deriden türetilen antilökoproteinaz (SKALP)/elafin, insan lökosit elastazı ve proteinaz 3'ün iyi bilinen, güçlü bir inhibitörüdür. SKALP tipik olarak çok sayıda cilt kanseri ve inflamatuvar dermatoz gibi patolojilerin varlığında normal koşullar altında eksprese edilmesine rağmen, sağlıklı insan epidermisinde eksprese edilmez. SKALP ayrıca yara iyileşmesinde ve elastinin bozulmasında da önemli bir rol oynar. Düzensiz epitel farklılaşması ve hiperproliferasyon, SKALP'in varlığıyla ilişkilendirilmiştir⁷⁻⁹.

Katelisidin, insan nötrofillerinden HNE ile salınır ve HNE, elafin tarafından inhibe edilir^{10,11}. Bununla birlikte, elafin ve elastaz arasındaki ilişkinin hücrelerde ne olduğu ve elafinin elastaz aracılı tümör ilerlemesini inhibe edip edemeyeceği açık değildir. Bizde bu bilgiler ışığında, katelisidin kanser üzerindeki etkisi ve mekanizmaları konusunu çalışan araştırmacılara kaynak olması açısından bu derlemeyi yazmayı amaçladık.

Antimikrobiyal Peptitler

Antimikrobiyal peptitleri (konak savunma peptitleri-AMP) doğuştan bağışıklığın bir parçası olup genlerle kodlanan doğal antibiyotiklerdir. İnsan, bitki ve hayvan türlerinin çeşitli doku ve hücre tipleri tarafından üretilirler. Bu proteinler küçük, 12-50 aminoasit içeren, geniş spektrumlu mikrobiyosidal aktiviteye sahip peptitlerdir. Moleküler ağırlıkları ≤ 5 kDa'dır¹². Bu proteinlerin antimikrobiyal aktiviteleri ilk kez 19. yüzyılın sonlarında kan, lökosit ve lenfatik dokularda tanımlanmış ve 1920-1950 yılları arasında bu dokulardan birçok antimikrobiyal bileşen izole edilmiştir.

Daha sonra antimikrobiyal peptitler gram negatif ve gram pozitif bakterileri, virüsleri, mantarları ve hatta değişmiş ve kanserleşmiş hücreleri de öldürdüğü gösterilmiştir. Bu proteinler yapılarındaki aminoasit kompozisyonlarına göre 2 alt gruba ayrılırlar¹³.

Anyonik Antimikrobiyal Peptitler

Anyonik antimikrobiyal peptitler insan, sığır ve koyun akciğerlerinde, bronkoalveolar lavaj sıvılarında, solunum yolu epitel hücrelerinde bulunurlar. 1992 yılında koyun akciğerinde bulunan yüzey proteinlerinin *Mannhemia haemolytica*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* etkenlerini öldürdüğü bildirilmiştir¹⁴.

Katyonik Antimikrobiyal Peptitler

Katyonik antimikrobiyal peptitler yaygın olarak evcil hayvanlarda bulunurlar. Doğal immün yanıtın anahtar bileşenleridir. Katyonik peptitler %50 oranında hidrofobik aminoasit içerirler ve sahip oldukları lizin ve arjinin aminoasitlerinin etkisiyle pozitif yüklüdürler. Pozitif yükleri genellikle +2 değerindedir². Katyonik antimikrobiyal peptitlerin türler arasındaki kompozisyonları, yapıları ve dağılımları büyük farklılık gösterir. Katyonik antimikrobiyal peptitler 3 temel kategoride sınıflandırılırlar. Bunlar prolin bakımından zengin lineer proteinler, α -heliks formundaki lineer proteinler ile sistein içeren β tabaka proteinlerdir^{14,15}.

α –heliks formundaki lineer proteinler

Lineer katyonik α -helikal proteinler; 20-40 aminasit uzunluğunda, sistein içermeyen lineer ve helikal yapıda ortasında bir kıvrımı olan proteinlerdir. α -helikal yapıya sahip olmaları sebebi ile suda çözünürler ve bakteriyel hücre membranından geçebilirler. Böceklerde bulunan sekproin A ve insanlarda 37 aminoasit ve iki adet lösin içeren LL-37 proteinleri bu gruba dahildir^{14,16}.

Zengin prolin içeren lineer proteinler

Bu proteinler lineer formda ve 40-80 aminoasitten oluşurlar. Prolin, arjinin ve glisin aminoasitleri bakımından zengindirler, ancak sistein aminoasiti içermezler. Baktenezinler, profeninler ve indolisidinler bu gruba dahildir¹⁷.

Sistein içeren β tabaka proteinler

Bu alt grup ise, anyonik ve katyonik proteinlerin 360 üyesinden oluşur. Sistein, disülfid bağları ile β tabakasında yer alır. Antimikrobiyal peptit yapılarında, pozitif yüklü aminoasitlerin çoğu bir tarafta lokalize

olmuştur. Bu moleküllerin karşısında hidrofobik yapılar bulunur¹⁸.

Antimikrobiyal Peptitlerin Etki Mekanizması

Antimikrobiyal peptitlerin çoğu antibakteriyel etkilerini mikroorganizmaların membranı ile etkileşerek göstermektedirler. Bu şekilde hücrenin dengesini bozarak hücre ölümüne neden olurlar. Antimikrobiyal peptitlerin, bakterinin dış membranından geçmesi, bunların öldürücü etkileri için gerekli ancak yeterli değildir. Bakteriler için asıl öldürücü olan katyonik peptitlerin negatif yüklü sitoplazma membranı ile elektrostatik olarak etkileşmesidir¹⁹. Antimikrobiyal peptitlerin mikroorganizma inhibisyonu sırasında hücre membranını etkilemesi iki farklı yolla olmaktadır. Birincisi antimikrobiyal peptitler negatif yükleri sayesinde hedef membranına tutunarak, lipit odaklı çift tabakalı bakteri membranında suda çözünen (hidrofilik) protein bölgeleri bir araya gelerek penetre olurlar. Bakterilerin fosfolipit yapısındaki iç membranının da negatif yüklü oluşu antimikrobiyal etkiyi kolaylaştırmaktadır^{12,14}. İkincisi ise hücre membranını delerek por oluşturulmasıdır. Bunun için; önce gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkarit (LPS) tabakası ve gram pozitif bakterilerde bulunan ve asidik bir polisakkarit olan lipoteikoik asit ile AMP'nin bağlanması gerekir. Por oluşturulması ise iki şekilde meydana gelmektedir: a) Halı modeli por oluşturulmasında; antimikrobiyal peptitler bir halı gibi çift tabakalı mikrobiyal membranın hidrofobik kısmına bakacak şekilde yerleşerek membranın parçalanmasına neden olurlar^{12,20}. b) Halka modeli por oluşturulmasında ise, antimikrobiyal peptitler hücre membranına, membranın iç kısmında bir halka görünümünü verecek şekilde yerleşirler. Bu modelde peptitlerin hidrofobik yüzleri çözücü ile, hidrofobik yüzleri ise membranın lipit kısmı ile temas eder ve sonuçta membranda kanallar ya da porlar meydana gelir¹⁷.

Antimikrobiyal Peptitlerin İşlevleri

Antimikrobiyal peptitler; bakterileri ya doğrudan öldürürler ya da kemokin üretimini teşvik ederek veya kemokin gibi rol alarak

bakteriyel lipopolisakaritlerin indüklediği yangı-öncesi sitokin üretimini baskılayarak, edinilmiş bağışıklık sistemi hücrelerinin yanıtlarını düzenleyerek enfeksiyonun sonlandırılmasında rol alırlar²¹. Antimikrobiyal peptitler tarafından bakterilerin öldürülmesi çeşitli şekillerde meydana gelir. Geleneksel antibiyotiklerin tersine bu peptitler bakteriyostatik etki yerine bakteriyosidal (bakteri öldürücü) olarak rol almaktadırlar. AMP'ler gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkilidir. AMP'lerin antibakteriyel aktiviteleri yanında, antiviral (bazı zarflı virüsler), antiparaziter (tripozom, plazmodium gibi), antifungal, antikanser aktiviteleri de vardır. İnsan AMP'lerinin 16'sı antiviral etkili iken, 58'si antifungal etkilidir. Defensin, LL-37, granülizin, CCL2-20-28, CXCL4-6-9-10, RNAaz 2 ve 3 ise antiparaziter etkili olan AMP'lerdir. Ayrıca defensin ve LL-37'nin de dahil olduğu 35 insan AMP'sinin kemotaksiste etkili olduğu belirlenmiştir²¹.

Ayrıca AMP'ler apoptoza da yol açarlar. Biyolojik duruma göre apoptozu başlatabilir veya durdurabilirler. Örneğin LL-37 damar düz kaslarında apoptozu başlatabilir. LL-37 gibi AMP'ler yara iyileşmesinde yara iyileşmesini hızlandırır. AMP'ler ayrıca antikanser aktivite de göstermektedir. HNP-1,2,3, defensinler, LL-37 ve granülisin antikanser etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Kanser hastalığı sırasında granülizin ekspresyonu artmaktadır²².

Bakterileri öldürücü özelliklerinin yanı sıra, bu peptitlerin bazı doğal immün fonksiyonları olduğu da belirtilmiştir. Bu fonksiyonlar nötrofillerin, mast hücrelerinin ve monositlerin kemotaksisi, fagositozun uyarılması, yara iyileşmesi ve anjiyogenez, epitel hücreleri ve makrofajlardan IL-8 ve MCP-1 gibi kemokin üretiminin uyarılması ve mast hücrelerinin salgılarını boşaltmasıdır. Farklı antimikrobiyal peptitler arasında bu aktiviteler değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle bu peptitlerin, doğal immün cevapları yönetme, patojenleri ortadan kaldırma ve yara iyileşmesini artırıcı özellikleri bulunmaktadır²³.

Antimikrobiyal peptitler ile seçici immün düzenleme sonucu enfeksiyona karşı korunma, inflamasyonun kontrolü, yara iyileşmesinin teşviki ve adaptif immün cevapların başlamasına yol açan doğal immün yanıtlar ortaya çıkar²³.

Katolisidinler (LL-37)

Katolisidinler C-terminal ucunda yapısal olarak değişken antimikrobiyal bölge içeren katyonik peptitlerdir. Domuz ve sığır gibi memelilerde pek çok katelisidin geni bulunurken, insan ve farede tek bir gen (CAMP) bulunmaktadır. İnsandaki katelisidin, 18 kDa'lık bir öncü protein olan insan katyonik antimikrobiyal peptit 18 (hCAP18) tarafından keratinosit, mast hücresi, nötrofil gibi pek çok hücre tarafından üretilmektedir. Nötrofil proteazları, hCAP18'i ekstrasellüler olarak aktif antimikrobiyal peptit olan LL-37'e parçalar. Aktif peptit iki lösin aminoasiti ile başlaması ve geniş bir antibakteriyel aktiviteye sahip 37 aminoasitlik peptiti içermesi sebebiyle LL-37 olarak isimlendirilmiştir. LL-37'nin daha sonra testis, solunum sistemi, gastrointestinal sistemin epitel hücreleri, lökosit ve deri gibi pek çok vücut bölgesinde bulunduğu gözlenmiştir. LL-37'nin inflamasyonla ilişkili olduğu ve immün cevapları düzenlediği saptanmıştır²⁴. Katelisidin ailesine dahil olan bu peptidin esas olarak karboksil ucundaki dizinin antimikrobiyal aktivitesi olduğu bilinmektedir²⁵. Katelisidinlerin üretimi normal şartlar altında çok azdır, ancak çeşitli mikrobiyal etkenler, enfeksiyon, yangı ve yaralanma katelisidin üretiminin artmasına sebep olur²¹. Katelisidin peptitlerinin bakterileri öldürdüğü, bakteriyel biyofilmleri inhibe ettiği ve yok ettiği mantarları öldürdüğü ve antiviral ajanlar olarak çalıştığı gösterilmiştir²⁶⁻²⁹.

Başka bir çalışmada, katelisidinlerin kemokinler gibi davrandığı ve bağışıklık sisteminin hücrelerini modüle ettiği ve/veya uyardığı bulunmuştur³⁰. Katelisidinler anjiyogenez³¹ ve yeniden epitelizasyonu³² uyararak yara iyileşmesinde de rol oynarlar. Konak bağışıklığında, katelisidin peptitleri, iyi bilinen defensin antimikrobiyal peptit ailesinin üyeleriyle birlikte hareket eder^{33,34}. Katelisidin genine sahip olmayan nakavt fareler, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık göstererek daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir³⁵. Ayrıca, artan kronik alerjik inflamasyon ve ateroskleroz gelişiminin arttığı gözlemlenmiştir³⁶. Katelisidin geninin RNA interferansı ile yıkılması, mikrobiyal enfeksiyona karşı artan duyarlılıkla ilgili benzer gözlemlerle sonuçlanmıştır³⁷. Dekstran sülfat sodyum ile indüklenen kolit gibi fare

inflamatuvar barsak hastalığı modellerinde, fare katelisinin iyileşmeyi indüklediği bulunmuştur, bu da terapötik bir potansiyele sahip olduğunu gösterir³⁸. İnsanlarda katelisinin ekspresyonu, atopik dermatit ve kronik ülserler gibi deri hastalıklarında ortadan kalkar, psoriasis ve rosacea gibi deri hastalıklarında anormal derecede yüksek katelisinin seviyeleri eksprese edilir^{39, 40}.

Son yıllarda, katelisininler, tümör süreyansı ve anti-tümör etkileri ile ilişkilendirilmiştir⁴¹⁻⁴³. Tersine, tümör destekleyici etkiler de tarif edilmiştir⁴²⁻⁴⁵. Bu etkiler, kontrolsüz proliferasyon, anjiyogenez ve apoptozun inhibisyonuna bağlanabilir. Bu çalışmalar, katelisininlerin kanser hücrelerinin uyarılmasında veya öldürülmesinde önemli bir rol oynayabileceğini ve kanser terapötiklerinin geliştirilmesi için yeni bir yol sağlayabileceğini göstermiştir⁴¹.

İnsan nötrofilleri, NK hücreleri ve mast hücreleri yapısal olarak katelisinin proteinini eksprese eder ve prekürsörü granüllerde depolar⁴⁶. Bir enfeksiyon veya doku ve hücre hasarının neden olduğu toll like reseptörlerin (TLR'in) aktivasyonu ve/veya sitokin ortamındaki bir değişiklik, hücreyi degranülasyon için aktive eden bir tetikleyici sağlar. Bu, inaktif hCAP18 öncüsünün, spesifik proteazlar tarafından aktif LL-37 peptidine işlenebileceği hücre dışı ortamda salınmasına yol açar. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin katelisinin eksprese ettiği bilinen diğer hücreleri, dendritik hücreler, monositler ve makrofajlardır. Nötrofiller, LL-37'yi hem eksprese eder hem de tepki verir, bu da iltihaplanma bölgesinde çok yüksek konsantrasyonlara neden olur. LL-37'nin bu "patlaması", enfeksiyonu hızla temizleme yeteneğine sahip güçlü bir bağışıklık tepkisi sağlar. hCAP18 öncü proteininin aktif LL-37 peptidine işlenmesi, nötrofillerde proteinaz 3 veya keratinositlerde kallikrein tarafından yapılır^{47,48}. Bununla birlikte, derinin yüzeyinde LL-37'nin serin proteazlar veya mikrobiyal proteazlar tarafından antimikrobiyal aktiviteyi koruyan daha küçük parçalara daha fazla işlenebileceği bildirilmiş ancak immünomodülatör/uyarıcı etkilerini kaybetmişlerdir⁴⁹.

Katelisinin ekspresyonu oldukça karmaşık bir mekanizma tarafından düzenleniyor gibi görünmektedir ve farklı hücre tipleri arasında farklılık göstermektedir. Ekspresyon ya

konstitütiftir ya da bakteri veya LPS gibi bakteri hücre duvarı bileşenleriyle temas, epitelyal hücre bariyerinin bozulması, endoplazmik retikulum (ER) stresi ve enfeksiyonlar ve yaralarda indüklenir⁵⁰.

İnsanlar için başlıca D vitamini kaynakları diyet ve UV-B ışığına maruz kalma yoluyla olduğundan, bu son keşifler UV-B tedavisinin ve yeterli D vitamini içeren bir diyetin neden bağışıklık sistemi için faydalı olduğunu açıklamaya yardımcı olur. IFN-c ve TLR aktivasyonu ile stimülasyonun, inaktif vitamin D3 proformunun aktif proforma dönüştürülmesinden sorumlu CYP27B1 hidroksilaz enzimini aktive ederek aktif D3 vitamini düzeylerinde artışa yol açtığı bulunmuştur^{51,52}. Ayrıca TNF-alfa'nın keratinositlerde katelisinin ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur⁵³.

Psikolojik stres (glukokortikoidler), sitokin IL-6, bakteriyel ekzotoksinler, aktive edilmiş endotelium boyunca transmigrasyon ve bazı bakteriler gibi diğer sinyaller katelisinin ekspresyonunu azaltabilir. Paradoksal olarak, D vitamininin sentetik bir türevi olan kalsipotriol, LPS, TNF-alfa veya UV-B ile önceden uyarılmış hücrelerde katelisinin ekspresyonunu azaltır. Bu, D vitamini ve D vitamini analoglarının, inflamatuvar olmayan koşullar altında katelisinin ekspresyonunu indüklediği, ancak inflamatuvar koşullar altında daha önce indüklenen ekspresyonu aşağı doğru düzenlediği hipotezine yol açar^{54,55}.

Yaş ve cinsel olgunlaşma da katelisinin ekspresyonu üzerinde etkili olabilmektedir. Yenidoğanlardan alınan nötrofillerdeki katelisinin seviyeleri genellikle yetişkinlere kıyasla çok düşüktür. Ancak bu düzeyler ilk ay içinde hızla erişkin düzeyine yükselir. Şaşırtıcı bir şekilde, katelisinin serum seviyeleri yenidoğanlar ve yetişkinler arasında benzerdir. Bunun bir nedeni, nötrofil miktarının yenidoğanlarda yetişkinlere göre yaklaşık üç kat daha fazla olması olabilir⁵⁶.

Yakın tarihli bir yayın, insan plazma katelisinin düzeylerinin, 25-hidroksivitamin D3 seviyeleri ile birlikte yaşla önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Ayrıca yakın tarihli başka bir çalışma, genç kızların tükürüğündeki katelisinin düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğunu bildirmektedir⁵⁷.

Kanser Gelişiminde Katelisin'in Rolü

Katelisin'in kanserdeki rolü üzerine yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Normal koşullar altında LL-37, tümör sürveyans sisteminde rol oynar. Bununla birlikte, LL-37 proliferasyon, migrasyon ve anjiyogenezde yer aldığından, LL-37'nin kontrolsüz ifadesi ayrıca yukarıda belirtilen süreçlerin anormal kontrolüne yol açabilir ve aslında kanseri teşvik edebilir. Tümör gözetim sistemi, NK hücreleri gibi doğal ve adaptif bağışıklık sisteminin hücrelerini içerir. Bu hücreler, hücre ölümünü indükleyebilen granzimler ve perforin ihtiva eden granüller içerir. LL-37'nin, kanser hücrelerine yönelik NK hücresi aracılı sitotoksitede yer aldığı gösterilmiştir⁵⁸. LL-37 ayrıca G0/G1 hücre döngüsünün durdurulmasını indükleyerek mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonunda rol oynamıştır. Ayrıca LL-37, proteazomu inhibe ederek, tümörün bozunmasını önleyerek BMP sinyal moleküllerini baskılar⁵⁹. Over kanserinde, nüksün önlenmesi, CpG dinükleotitleri gibi immünoterapötiklerin etkisini iyileştirebilen LL-37 ile güçlendirilir. LL-37, bir "uyarı" sinyali olan CpG ile etkileşime girebilir ve bağışıklık hücrelerinde hücre içi TLR9'a iletimini geliştirir. Bu, kanser hücrelerini yok edebilen daha fazla NK hücresi ve makrofaj üretimi ile sonuçlanacaktır⁶⁰. Son yıllarda özellikle meme kanserinde etkisi olduğu düşünülen en önemli antimikrobiyal peptitlerden birinin katelisinler olduğu ile ilgili araştırmalar mevcuttur³⁰. Katelisin ekspresyonu oldukça karmaşık bir mekanizma tarafından düzenleniyor gibi görünmektedir ve farklı hücre tipleri arasında farklılık göstermektedir. Antitümör etkileri yanında tümör destekleyici etkileri de bulunmuştur^{42,44,45}. Bu etkiler, kontrolsüz proliferasyon, anjiyogenez ve apoptozun inhibisyonuna bağlanabilir. Katelisinlerin üzerine yapılan çalışmalar, kanser hücrelerinin uyarılmasında veya öldürülmesinde önemli bir rol oynayabileceğini ve kanser terapötiklerinin geliştirilmesi için yeni bir yol sağlayabileceğini göstermiştir⁴¹⁻⁴³. Birçok kanserde, LL-37 ekspresyonu kontrolsüz bir şekilde up-regüle edilir. Bu, katelisin peptidinin dengeli hareketini bozarak tümörün ilerlemesine yol açar. Meme kanserinde LL-37, HER2neu'yu yukarı regüle ederek MAPK

yolu aktivitesindeki bir artışla metastaz artışına neden olur⁶¹. Akciğer kanseri, proliferasyon, anjiyogenez, apoptozun baskılanması, invazyon ve metastaz ile sonuçlanan EGFR ve aşağı akış Ras ve MAPK yollarının aktivasyonu LL-37 tarafından aktive edilir⁶². Bir endojen serin proteaz inhibitörü olan elafin, aşırı NE aktivitesine karşı epitel kalkanının önemli bir bileşenidir. Elafin, meme karsinom hücrelerine kıyasla normal meme epitel hücrelerinde artmış transkripsiyona sahip elastaz spesifik bir inhibitördür. Elastazın akut akciğer hasarındaki etkilerini tersine çevirmek ve aterosklerotik plak oluşumunu engellemek için elastaz inhibitörlerinin kullanımı deneysel modellerde araştırılmış ve elafinin *in vivo-vitro* olarak güçlü bir elastaz inhibitörü olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir⁶³. Elastaz inhibisyonunun olmaması, kanser hücrelerinde metastaz için önemli bir avantaj sağlayacaktır. Elafin, deri ve yemek borusunun iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomunda eksprese edilir, ancak kötü diferansiye tümörlerde kaybolur. Elafinin bulunduğu tümör hücrelerinde DNA parçalanmasına neden olması elafinin apoptoz indüksiyonunda rol oynadığını düşündürmektedir⁶⁴. Bununla birlikte, elafin ve elastaz arasındaki ilişkinin hücrelerde ne olduğu ve elafinin elastaz aracılı tümör ilerlemesini inhibe edip edemeyeceği açık değildir. Elafin aşağı regülasyonu, çeşitli inflamatuvar hastalıklarda gözlenmiştir. Fare modellerinde, elafinin aşırı ekspresyonu, akut akciğer hasarına karşı korumuştur, kronik hipoksiyi takiben pulmoner hipertansiyonda azalma, deneysel kolit ile bağlantılı doku yıkımında azalma ve viral miyokardit veya miyokardiyal enfarktüs sonrasında kalp fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür. Mevcut kanıtlar, elafinin NE aktivitesini baskılamada ve inflamatuvar hastalığın patogenezi hafifletmede önemli bir rol oynadığını desteklemektedir⁶⁵. Bazı araştırmalarda, NE aktivitesinin, elafin aracılı kontrolünün kaybının kötü huylu büyümenin bir özelliği olduğunu göstermektedir. Melanom ve meme kanseri hücre hatlarında Elafin ekspresyonu, normal melanositler ve insan meme epitel hücreleri (HMSC'ler) ile karşılaştırıldığında kaybolduğu görülmüştür⁶⁶. Aktif D vitamininin (1,25-(OH)₂D₃) muhtemel antikanser etkisi yaklaşık 40 yıldır *in vitro ve in vivo* modeller ile değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda D3 vitamininin hücre

diferansiyasyonunu artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antianjiogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Bu etkileri hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle eden vitamin D reseptörü tetiklemektedir. VDR eksprese eden malign hücrelerin listesi oldukça geniştir ve hormon etkisinin potansiyel hedefleri olan meme dokusu ve meme kanseri hücrelerinde ifade edildiği çok sayıda literatür bulunmaktadır^{67,68}. D vitamini ile ilgili tüm bu özellikler kanserde kemopreventif ve terapötik amaçlar için araştırılabileceğini göstermektedir^{69,70,71}.

D vitamininin, katelisinidin salınımının en önemli düzenleyicilerinden biri olduğu bildirilmiştir. Literatürde kanser olgularında D vitamini ve katelisinidin arasındaki ilişkiyi gösteren çelişkili çalışmalar da vardır. D vitamini, inflamatuvar olmayan koşullar altında katelisinidin ekspresyonunu indükler, ancak inflamatuvar koşullar altında önceden indüklenen ekspresyonu azaltır⁷².

SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatüre göre D vitamininden katesilidin oluşumu HNE aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu regüle edici enzim, HNE, elafin tarafından inhibe edilmektedir. Bizim de daha önce yapmış olduğumuz meme Ca⁺ hastalarda katesilidin yüksek olması özellikle kanser vakalarında bununla ilgili daha fazla çalışma yapmamız gerekliliğini bize düşündürmüştür. Katesilidin kanser hastalarında invazyonu artırdığı aynı zamanda anjiogenezide artırdığı yapılan literatür çalışmalarıyla desteklenmiştir. Bu bilgiler ışığında, katesilidin kanser üzerindeki etkisi ile ilgili moleküler mekanizmaların araştırılmasına devam edilmesinin gerekli olduğu ve gelecekte bu belirteçlerin antikanser terapötik stratejilerinin temelini oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Etik Onay: Gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir

Finansal Destek: Yok

Ethical Approval: Not applicable.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Support: None

KAYNAKLAR

1. Vandamme, D., Landuyt, B., Luyten, W., Schoofs, L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide, Cellular Immunology, 2012, 280 22–35. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.11.009>.
2. Chen, X., Zou, X., Qi, G., Tang, Y., Guo, Y., Si, J., Liang, L. Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer, Cell Physiol Biochem, 2018, 47:1060-1073. <https://doi.org/10.1159/000490183>.
3. Bandurska, K., Berdowska, A., Barczynska-Felusiak, R., Krupa, P. Unique features of human cathelicidin LL-37, BioFactors, 2015, 41(5):289–300. <https://doi.org/10.1002/biof.1225>.
4. Piktel, E., Niemirowicz, K., Wnorowska, U., Watek, M., Wollny, T., Gluszek, K., Gozdz, S., Levental, I., Buck, R., The Role of Cathelicidin LL-37 in Cancer Development, Arch. Immunol. Ther. Exp, 2016, 64:33–46. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0359-5>.
5. Lowry, MB., Guo, C., Zhang, Y., Fantacone, ML., Logan, IE., Campbell, Y., et al. A mouse model for vitamin D-induced human cathelicidin antimicrobial peptide gene expression, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2020, 198, 105552. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105552>.
6. P. Bortman, M.A.A.K., Folgueira, M.L.H., Katayama, I.M.L., Snitcovsky and M.M. Brentani. Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on breast cells, A mini review, Braz J Med Biol Res., 2002, 35(1). <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2002000100001>.
7. Liu, Y., Tian, Y., Wu, T., Dai, Y., Wang, W., Teng, G. High Expression and Clinical Significance of Elafin in Colorectal Cancer, Hindawi Gastroenterology Research and Practice, Article ID 4946824, 2019,7 page. <https://doi.org/10.1155/2019/4946824>.
8. Hunt, KK., Wingate, H., Yokota, T., Liu, Y., Mills, GB., Zhang, F., Fang, B., Su, CH., Zhang, M., Yi, M., Keyomarsi, K. Elafin, an inhibitor of elastase, is a prognostic indicator in breast cancer, Breast Cancer Research, 2013, 15: R3. <https://doi.org/10.1186/bcr3374>.
9. Wang, T., Zhu, Z., Liu, Z., Yi, L., Yang, Z., Bian, B., Chen, W., Wang, S., Li, G., Li, A., Martin, GS., Zhu, X. Plasma neutrophil elastase and elafin as prognostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: a multicenter survival and longitudinal prospective observation study, SHOCK, 2017, Vol. 48, No. 2, pp. 168–174. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000845>
10. Hezelgrave, NL., Seed, PT., Chin-Smith, EC., Ridout, AE., Andrew H., Tribe RM. Cervicovaginal natural antimicrobial expression in pregnancy and association with

- spontaneous preterm birth, *Scientific Reports*, 2020, 10:12018. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68329-z>.
11. Caruso, A., Akli, S., Pigeon, L., Hunt, KK., Keyomarsi, K. The serine protease inhibitor elafin maintains normal growth control by opposing the mitogenic effects of neutrophil elastase, *J Oncogene*, 2015, 34, 3556–3567. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.284>.
 12. Carnicelli, V., Lizzi, A., Ponzi, A., Amicosante, G., Bozzi, A. and Di Giulio, A. Interaction between antimicrobial peptides (AMPs) and their primary target the biomembranes. In: *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education* (A. Méndez-Vilas, Ed.), Formatex, 2013, 1123-1134.
 13. Brogden, NK., Brogden, KA. Will new generations of modified antimicrobial peptides improve their potential as pharmaceuticals? *International journal of antimicrobial agents*, 2011, 38(3), 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.05.004>.
 14. Brogden, KA., Ackermann, M., McCray, PB., Tack, BF. Antimicrobial peptides in animals and their role in host defences, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2003, 2, :465-478. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00180-8](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00180-8).
 15. Tzeng, YL., Ambrose, KD., Zughair, S., Zhou, X., Miller, YK., Shafer, WM., Stephens, DS. Cationic antimicrobial peptide resistance in *Neisseria meningitidis*, *Journal of Bacteriology*, 2005, 187(15), 5387-5396. <https://doi.org/10.1128/jb.187.15.5387-5396.2005>.
 16. Powers, JP., Hancock, RE. The relationship between peptide structure and antibacterial activity, *Peptides*, 2003, 24(11), 1681-1691. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2003.08.023>.
 17. Brogden, KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria?, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, 3, 238-250. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1098>.
 18. Izadpanah, A., Gallo, RL. Antimicrobial Peptides, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005, 52, 381-390. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.08.026>.
 19. Hancock, RE. The bacterial outer membrane as a drug barrier, *Trends Microbiol.*, 1997, 5, 37. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(97\)81773-8](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(97)81773-8).
 20. Shai, Y., Oren, Z. From “carpet” mechanism to de-novo designed diastereometric cell-selective antimicrobial peptides, *Peptides*, 2001, 22, 1629. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(01\)00498-3](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00498-3).
 21. Aksoy, B. Derinin doğal bağışıklık sistemi, *Türk derm.*, 2013, 47(1), 2-11.
 22. Wang, G. Human antimicrobial peptides and proteins, *Pharmaceuticals*, 2014, 7, 545-594. <https://doi.org/10.3390/ph7050545>.
 23. Lai, Y., Gallo, RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense, *Trends Immunol.*, 2009, 30(3), 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.003>.
 24. Hoskin, DW., Ramamoorthy, A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides, *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, 1778(2), 357-375. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.11.008>.
 25. Bals, R., Wilson, JM. Cathelicidins-a family of multifunctional antimicrobial peptides, *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003, 60, 711-720. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-2186-9>.
 26. J. Overhage, A., Campisano, M., Bains, EC., Torfs BH., Rehm RE. Hancock. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation, *Infect. Immun.*, 2008, 76, 4176-182. <https://doi.org/10.1128/iai.00318-08>.
 27. Dean, SN., Bishop, BM., Van Hoek, ML. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm to alpha-helical peptides: D-enantiomer of LL-37, *Front. Microbiol.*, 2011, 2, 128. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00128>.
 28. Amer, LS., Bishop, BM., Van Hoek, ML. Antimicrobial and antibiofilm activity of cathelicidins and short, synthetic peptides against *Francisella*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, 396, 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.073>.
 29. Barlow, PG., Svoboda, P., Mackellar, A., Nash, AA., York, Pohl. IAJ, Davidson, DJ., Donis, RO. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37, *PLoS One*, 2011, 6:e25333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>.
 30. Davidson, DJ., Currie, AJ., Reid, GS., Bowdish, DM., MacDonald, KL., Ma, RC., Hancock, RE., Speert, DP. The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization, *J. Immunol.*, 2004, 172, 1146-1156. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.1146>.
 31. Koczulla, R., von, DG., Kupatt, C., Krotz, F., Zahler, S., Gloe, T., Issbrucker, K., Unterberger, P., Zaiou, M., Leberer, C., Karl, A., Raake, P., Pfosser, A., Boekstegers, P., Welsch, U., Hiemstra, PS., Vogelmeier, C., Gallo, RL., Clauss, M., Bals, R. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18, *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, 1665-1672. <https://doi.org/10.1172/jci17545>.
 32. Carretero, M., Escamez, MJ., Garcia, M., Duarte, B., Holguin, A., Retamosa, L., Jorcano, JL., Rio, MD., Larcher, F. In vitro and in vivo

- wound healing-promoting activities of human cathelicidin LL-37, *J. Invest. Dermatol.*, 2008, 128, 223-236. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701043>.
33. Grigat, J., Soruri, A., Forssmann, U., Riggert, J., Zwirner, J. Chemoattraction of macrophages, T lymphocytes, and mast cells is evolutionarily conserved within the human alpha-defensin family, *J. Immunol.*, 2007, 179, 3958-3965. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.6.3958>.
 34. Territo, MC., Ganz, T., Selsted, ME., Lehrer, R. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils, *J. Clin. Invest.*, 1989, 84, 2017-2020. <https://doi.org/10.1172/jci114394>.
 35. Chromek, M., Slamova, Z., Bergman, P., Kovacs, L., Podracka, L., Ehren, I., Hokfelt, T., Gudmundsson, GH, Gallo, RL., Agerberth, B., Brauner, A. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection, *Nat. Med.* 2006, 12, 636-641. <https://doi.org/10.1681/01.asn.0000926856.92699.53>.
 36. Morioka, Y., Yamasaki, K., Leung, D., Gallo, RL. Cathelicidin antimicrobial peptides inhibit hyaluronan-induced cytokine release and modulate chronic allergic dermatitis, *J. Immunol.*, 181, 3915-3922, 2008. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.3915>.
 37. Liu PT., Stenger, S., Tang, DH., Modlin, RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin, *J. Immunol.*, 2007, 179, 2060-2063. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2060>.
 38. Tai, EK., Wu, WK., Wong, HP., Lam, EK., Yu, L., Cho, CH. A new role for cathelicidin in ulcerative colitis in mice, *Exp. Biol. Med.*, 2007, 232, 799-808.
 39. Heilborn, JD., Nilsson, MF., Kratz, G., Weber, G., Sorensen, O., Borregaard, N., Stahle-Backdahl, M. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium, *J. Invest. Dermatol.*, 2003, 20, 379-389. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x>.
 40. Morizane, S., Yamasaki, K., Muhleisen, B., Kotol, P.F., Murakami, M., Aoyama, Y., Iwatsuki, K., Hata, T., Gallo, R.L. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands, *J. Invest. Dermatol.*, 2011, 132(1), 135-43. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.259>.
 41. Buchau, AS., Morizane, S., Trowbridge, J., Schaubert, J., Kotol, P., Bui, J.D., Gallo R.L. The host defense peptide cathelicidin is required for NK cell-mediated suppression of tumor growth, *J. Immunol.*, 2010, 184, 369-378. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902110>.
 42. Wu, WK., Wang, G., Coffelt, SB., Betancourt, AM., Lee, CW., Fan, D., Wu, K., Yu, J., Sung, JJ., Cho, CH. Emerging roles of the host defense peptide LL-37 in human cancer and its potential therapeutic applications, *Int. J. Cancer*, 2010, 127, 1741-1747. <https://doi.org/10.1002/ijc.25489>.
 43. Wu, WK., Sung, JJ., To, KF., Yu, L., Li, HT., Li, ZJ., Chu, KM., Yu, J., Cho, CH. The host defense peptide LL-37 activates the tumor-suppressing bone morphogenetic protein signaling via inhibition of proteasome in gastric cancer cells, *J. Cell. Physiol.*, 2010, 223, 178-186. <https://doi.org/10.1002/jcp.22026>.
 44. Girmata, A., Zheng, H., Gronberg, A., Girmata, L., Stahle, M. Identification of the cathelicidin peptide LL-37 as agonist for the type I insulin-like growth factor receptor, *Oncogene*, Jan 2012, 19:31(3), 352-65. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.239>.
 45. Weber, G., Chamorro, CI., Granath, F., Liljegren, A., Zreika, S., Saidak, Z., Sandstedt, B., Rotstein, S., Mentaverri, R., Sanchez, F., Pivarcsi, A., Stahle, M. Human antimicrobial protein hCAP18/LL-37 promotes a metastatic phenotype in breast cancer, *Breast Cancer Res.*, 2009, 11, R6. <https://doi.org/10.1186/bcr2221>.
 46. Di, NA., Vitiello, A., Gallo, RL. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide, *J. Immunol.*, 2003, 70, 2274-2278. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2274>.
 47. Sigurdardottir, SL., Thorleifsdottir, RH., Guzman, AM., Gudmundsson, GH., Valdimarsson, H., Johnston, A. The antimicrobial peptide LL-37 modulates immune responses in the palatine tonsils where it is exclusively expressed by neutrophils and a subset of dendritic cells, *Clin. Immunol.*, 2012, 142, 139-149. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.09.013>.
 48. Morizane, S., Yamasaki, K., Kabigting, FD., Gallo, RL. Kallikrein expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes by calcium, vitamin D (3), and retinoic acid, *J. Invest. Dermatol.*, 2010, 130, 1297-1306. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.435>.
 49. Sieprawska-Lupa, M., Mydel, P., Krawczyk, K., Wojcik, K., Puklo, M., Lupa, B., Suder, P., Silberring, J., Reed, M., Pohl, J., Shafer, W., McAleese, F., Foster, T., Travis, J, Potempa, J. Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-derived proteinases, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, 4673-4679. <https://doi.org/10.1128/aac.48.12.4673-4679.2004>.

50. Park, K., Elias, PM., Oda, Y., Mackenzie, D., Mauro, T., Holleran, WM, Uchida, Y. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling vitamin D receptor independent pathway, *J. Biol. Chem.*, 2011, 286, 34121-34130. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.250431>.
51. Gombart, AF., Borregaard, N., Koeffler, HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3, *FASEB J.*, 2005, 19, 1067-1077. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3284com>.
52. Gombart, AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection, *Future Microbiol.*, 2009, 4, 1151-1165. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.87>.
53. Koeffler, HP., Reichel, H., Bishop, JE., Norman, AW. Gamma-Interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by normal human macrophages, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1985, 27, 596-603. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(85\)80202-3](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(85)80202-3).
54. Williams, MR., Sakurai, Y., Zughair, SM., Eskin, SG., McIntire, LV. Transmigration across activated endothelium induces transcriptional changes, inhibits apoptosis, and decreases antimicrobial protein expression in human monocytes, *J. Leukoc. Biol.*, 2009, 6, 1331-1343. <https://doi.org/10.1189/jlb.0209062>.
55. Sarker, P., Ahmed, S., Tiash, S., Rekha, RS., Stromberg, R., Andersson, J., Bergman, P., Gudmundsson, GH., Agerberth, B., Raqib, R. Phenylbutyrate counteracts Shigella mediated downregulation of cathelicidin in rabbit lung and intestinal epithelia a potential therapeutic strategy, *PLoS One*, 2011, 6, e20637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020637>.
56. Misawa, Y., Baba, A., Ito, S., Tanaka, M., Shiohara, M. Vitamin D(3) induces expression of human cathelicidin antimicrobial peptide 18 in newborns, *Int. J. Hematol.*, 2009, 90, 561-570. <https://doi.org/10.1007/s12185-009-0452-9>.
57. Davidopoulou, S., Diza, E., Menexes, G., Kalfas, S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in children, *Arch. Oral Biol.*, 2012, 57, 865-869. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.01.008>.
58. Buchau, AS., Morizane, S., Trowbridge, J., Schaubert, J., Kotol, P., Bui, RL, Gallo, JD. The host defense peptide cathelicidin is required for NK cell-mediated suppression of tumor growth, *J. Immunol.*, 2010,184, 369-378. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902110>.
59. Wu, WK., Wang, G., Coffelt, SB., Betancourt, AM., Lee, CW., Fan, D, Wu, K., Yu, J., Sung, JJ., Cho, CH. Emerging roles of the host defense peptide LL-37 in human cancer and its potential therapeutic applications, *Int. J. Cancer*, 2010, 127, 1741-1747. <https://doi.org/10.1002/ijc.25489>.
60. Chuang, CM., Monie, A., Wu, A., Mao, CP., Hung, CF. Treatment with LL-37 peptide enhances the antitumor effects induced by CpG oligodeoxynucleotides against ovarian cancer, *Hum. Gene Ther.*, 2009, Apr; 20(4):303-313. <https://doi.org/10.1089/hum.2008.124>.
61. Coffelt, SB., Tomchuck, SL., Zvezdaryk, KJ., Danka, ES., Scandurro, AB. Leucine leucine-37 uses formyl peptide receptor-like 1 to activate signal transduction pathways, stimulate oncogenic gene expression, and enhance the invasiveness of ovarian cancer cells, *Mol. Cancer, Res.* 2009, 7, 907-915. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-08-0326>.
62. Wu, WK., Wang, G., Coffelt, SB., Betancourt, AM., Lee, CW., Fan, D., Wu, K., Yu, J., Sung, JJ., Cho, CH. Emerging roles of the host defense peptide LL-37 in human cancer and its potential therapeutic applications, *Int. J. Cancer*, 2010, 127, 1741-1747. <https://doi.org/10.1002/ijc.25489>.
63. Hunt, KK., Wingate, H., Yokota, T., Liu, Y., Mills, GB., Zhang, F., Fang, B., Su, CH., Zhang, M., Yi, M. and Keyomarsi, Hunt K. et al. Elafin, an inhibitor of elastase, is a prognostic indicator in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2013, 15, R3. <https://doi.org/10.1186/bcr3374>.
64. Caruso, JA., Aklii S., Pagon L, Hunt KK. and Keyomarsi K. The serine protease inhibitor elafin maintains normal growth control by opposing the mitogenic effects of neutrophil elastase, *Oncogene*, 2015, 34, 3556-3567. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.284>.
65. Wang, T., Zhu, Z., Liu, Z., Yi, L., Yang, Z., Bian, W., Chen, JW., Wang, JS., Li, G, Li, A., Martin, GS., And Zhu, X. Plasma Neutrophil Elastase And Elafin As Prognostic Biomarker For Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Survival And Longitudinal Prospective Observation Study, *Shock*, 2017, 48(2), 168-174. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000845>
66. Liu, Y., Tian, Y., Wu, T., Dai, Y., Wang, W., and Teng, G. High Expression and Clinical Significance of Elafin in Colorectal Cancer, *Gastroenterology Research and Practice*, 2019, 7. <https://doi.org/10.1155/2019/4946824>.
67. Welsh, J. Vitamin D and breast cancer: Past and present, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2018, 177, 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.07.025>.
68. Javed, M., Althwanay, A., Ahsan, F., Oliveri, F., Goud, HK., Mehkari, Z., Rutkofsky, I H. Role of Vitamin D in Colorectal Cancer: A

- Holistic Approach and Review of the Clinical Utility, *Cureus*, 2020, 12, 9. <https://doi.org/10.7759/cureus.10734>.
69. Janowsky, EC., Lester, GE., Weinberg, CR., Millikan, RC., Schildkraut, JM., Garrett, PA. & Hulka, BS. Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk, *Public Health Nutrition*, 1999, 2, 283-291. <https://doi.org/10.1017/s1368980099000385>.
 70. Welsh, J. Vitamin D and breast cancer: Past and present. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, J Steroid Biochem Mol Biol.*, 2018, 177,15-20. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.07.025>.
 71. Escalera, MTF., Sonohara, S. & Brentani, MM. Sex steroids induced up-regulation of 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ receptors in T47D breast cancer cells, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1993, 45, 257-263. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(93\)90340-3](https://doi.org/10.1016/0960-0760(93)90340-3).
 72. Zhou, L., Chen, B, Sheng, L., Turner, A. The effect of vitamin D supplementation on the risk of breast cancer: a trial sequential meta-analysis, *Breast Cancer Res Treat* 2020, 182:1-8. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05669-4>.